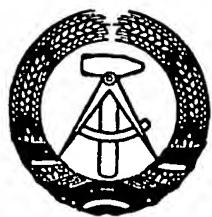


Deutsche
Demokratische
Republik



Amt
für Erfindungs-
und Patentwesen

PATENTSCHRIFT 106 643

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 12.07.73
(WP C 07 d / 173 948)

Priorität: —

Int. Cl.:
C 07 d, 29/24
C 07 c, 69/66

Kl.:
12 p, 1/01
12 o, 11

Ausgabetag: 20.06.74

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Erfinder: Starke, Dipl.-Chem. Christian;
Thomas, Dr.rer.nat. Gottfried;
Friese, Johannes

zugleich

Inhaber:

Verfahren zur Darstellung von α,α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern

106 643

7 Seiten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Darstellung von α, α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern der Struktur I.

Bekannt ist die Darstellung von α, α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern aus α, α -Diphenyl- α -hydroxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern mit einem großen Überschuß von Thionylchlorid und der sich anschließenden Umsetzung mit Alkoholen nach erfolgter Isolierung der α, α -Diphenyl- α -Chlor-N-alkylaminoalkylester-Hydrochloride. Die Bewältigung der erforderlichen Thionylchlorid-Mengen und die notwendige Isolierung ist aufwendig und erfordert den Umgang mit brennbaren und schädlichen Lösungsmitteln und führt zu Ausbeuteverlusten. Trotzdem fallen bei den folgenden Umsetzungen mit Alkoholen die α, α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylester nicht kristallin an: Bei der Zugabe von Äther kommt es zur Abscheidung von Ölen, welche erst allmählich kristallisieren und durch Umfällen (Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther) gereinigt werden müssen. Es liegt auf der Hand, daß eine solche Arbeitsweise nicht für die Durchführung im technischen Maßstab geeignet ist.

Bekannt sind ferner Verfahren zur Darstellung von α, α -Diphenyl- α -hydroxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern aus Benzilsäureestern durch Umsetzung mit entsprechenden N-Alkylaminoalkylalkoholen, denen eine Isolierung von α, α -Diphenyl- α -hydroxyessigsäure-N-alkylaminoalkylester - meistens in Form von Salzen - gemeinsam ist und die sich zwecks Abtrennung von überschüssigem Aminoalkohol bzw. von Nebenprodukten und Ausgangsester als notwendig erweist; entsprechend den vielen praktizierten Operationen (mit Wasser ausschütteln, mehrere Phasen trennen, Lösungsmittel trocknen, Rückstände mit Lösungsmitteln behandeln etc.) fallen die Ausbeuten - falls überhaupt Angaben dazu gemacht werden - niedrig (z. B. 28 % d.Th.) aus.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Darstellung von α,α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern zu entwickeln, dem die Nachteile des bekannten Standes der Technik nicht anhaften und welches sich für die Durchführung im technischen Maßstab eignet.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Benzilsäuremethylester in Gegenwart einer starken Base als Katalysator mit Aminoalkoholen der Struktur II in Toluol zum Sieden unter gleichzeitiger azeotroper Entfernung von Methanol erhitzt wird. Nach dem Hinzufügen von wenig Dimethylformamid wird dem Reaktionsgemisch langsam die praktisch molare Menge Thionylchlorid hinzugefügt. Nach weitgehender Entfernung der gelösten Gase und des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit dem entsprechenden Alkohol ausreichend lange, vorzugsweise 5 - 10 Stunden, bei vorsichtigem Abdestillieren der sich bildenden Azeotropie erhitzt.

Nach sorgfältiger Abtrennung dieser Azeotropie kristallisieren die entsprechenden α,α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylester aus den alkoholischen Lösungen in sehr guter Reinheit aus.

Gegebenenfalls kann dem Reaktionsgemisch vor dem Abkühlen noch etwas Aktivkohle hinzugefügt und heiß filtriert werden. Andernfalls kann eine notwendige Reinigung durch das Lösen in dem entsprechenden Alkohol, gegebenenfalls unter Zusatz von Aktivkohle, erfolgen. Zweckmäßig ist der abschließende Zusatz eines unpolaren Lösungsmittels, z. B. einer Benzinfaktion oder eines Cycloaliphaten, wodurch die Ausbeute noch weiter erhöht werden kann.

Die erfindungsgemäße Arbeitsweise ermöglicht bei einem minimalen technischen Aufwand (im sog. "Eintopfverfahren") die technische Darstellung der komplexen Zielprodukte aus dem techn. leicht zugängigen Benzilsäuremethylester und den entsprechenden Aminoalkoholen und erbrachte überraschenderweise trotz des Einsatzes von nur molaren Mengen der Reaktionspartner bei dem Lösungsmittel

Toluol eine so weitgehende Verschiebung der Gleichgewichte zugunsten der gewünschten Aminoester, daß auf die Isolierung und Reinigung der Zwischenverbindungen, die einen beträchtlichen Zeit- und Materialaufwand erfordern und zu Ausbeuteverlusten führen, generell verzichtet werden kann. Die Ausbeuten (bezogen auf Benzilsäuremethylester) betragen 80 - 90 %. Der Einsatz eines Überschusses an Aminoalkohol beim Umestern bzw. von Thionylchlorid beim Chlorieren entfällt. Damit wird die ^{technische} Darstellung von α,α' -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern, von denen einige wertvolle und hochwirksame pharmazeutische Rohstoffe sind und als Antiparkinsonmittel bzw. Spasmoanalytika eingesetzt werden, möglich und einfach in der Ausführung.

Beispiele zur Darstellung von α, α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern

1. Eine Lösung von 2,42 kg Benzilsäuremethylester (10,0 Mol), 1,175 kg N-Methylpiperidinol-(4) (10,2 Mol) und 5 g Natrium (in 300 ml Methanol gelöst) in 8 l Toluol und 2 l Benzol wird unter Rühren 4 h auf 110 °C erhitzt, wobei ca. 3,2 l Methanol-Azeotrop abdestillieren. Anschließend werden mit geringem Vakuum noch weitere 6,5 bis 7 l Methanol-Azeotrop abdestilliert, das übergegangene Lösungsmittel durch reines Toluol ersetzt und 10 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach Wiederaufheizen der Lösung auf 100 bis 105 °C werden unter Rühren 1,32 kg Thionylchlorid (11,0 Mol) innerhalb 1 h zugegeben, wobei nach kurzer Zeit das Zugabebeginns SO₂/HCl-Entwicklung einsetzt und die Reaktionstemperatur bis Zugabeende auf 90 bis 85 °C abfällt.

Nach Beginn der Auskristallisation von α, α -Diphenyl- α -chloressigsäure-1-methyl-piperidyl-4-esterhydrochlorid heizt man erneut vorsichtig der weiteren Gasentwicklung angepaßt bis auf 110 °C und destilliert unter Rühren mit zunächst geringem, später vollem Wasserstrahlvakuum überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel soweit als möglich ab. Anschließend gibt man unter Rühren 15 l n-Propanol zu, destilliert aus der Lösung das restliche Toluol als Azeotrop ab, bis die Innentemperatur 100 °C erreicht hat und kocht dann noch 10 h am Rückfluß, wobei die Reaktionstemperatur auf 93 bis 92 °C abfällt. Nach Abdestillation von 5 bis 6 l Chlorwasserstoff- und wasserhaltigem n-Propanol und Zusatz von Aktivkohle wird die Lösung heiß filtriert und abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert, mit wenig n-Propanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,6 bis 2,7 kg α, α -Diphenyl- α -propoxyessigsäure-1-methyl-piperidyl-4-esterhydrochlorid
(65 - 67 % d. Theorie bezogen auf Benzilsäuremethylester)
F. 216 - 218 °C.

Aus der anfallenden Mutterlauge wird weiteres Produkt durch Zusatz eines unpolaren Lösungsmittels, z. B. einer Benzinfraktion, abgeschieden, welches aus wenig n-Propanol mit Aktivkohle umkristallisiert wird.

Zusätzliche Ausbeute an reiner Substanz: 0,75 - 0,80 kg.
Damit steigt die Gesamtausbeute auf 83 - 86 % d. Theorie.

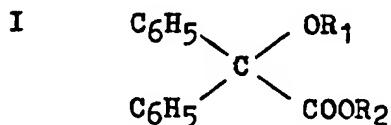
2. 2,42 kg Benzilsäuremethylester (10,0 Mol) werden mit 0,91 kg β -Dimethylaminoäthan (10,2 Mol) wie im Beispiel 1 beschrieben umgeestert und anschließend der Aminoester mit 1,32 kg Thionylchlorid (11,0 Mol) chloriert. Nach weitestgehender Abdestillation des Lösungsmittels werden zum rückständigen α , α -Diphenyl- α -chloressigsäure- β -dimethylaminoäthyl)-ester-HCl, 10 l 2-Äthylbutanol unter Rühren zugegeben. Aus der Reaktionsmischung wird zunächst noch restliches Toluol als Azeotrop abdestilliert und diese dann noch 4 h bei 128 - 130 °C über einen Wasserabscheider rundgekocht, wobei mit schwachem Wasserstrahlvakuum die Siedetemperatur eingestellt und gleichzeitig Chlorwasserstoff abgesaugt werden. Nach beendeter Kochzeit werden noch 5 - 6 l salzsäurehaltiges 2-Äthylbutanol abdestilliert und die Lösung wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 3,5 bis 3,75 kg

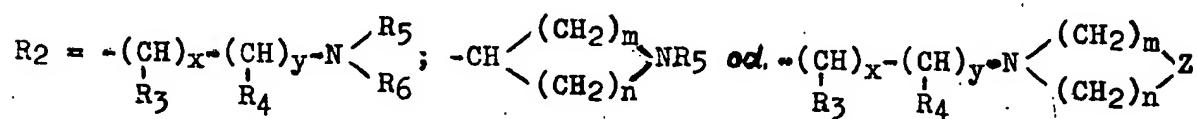
α , α -Diphenyl- α -(2-äthylbutoxy)-essigsäure- β -dimethylaminoäthylesterhydrochlorid
(84 - 89 %, bezogen auf Benzilsäuremethylester)
F. 136 - 138 °C.

Patentanspruch:

Verfahren zur Darstellung von α,α -Diphenyl- α -alkoxyessigsäure-N-alkylaminoalkylestern der Struktur I, dadurch gekennzeichnet, daß Benzilsäuremethylester in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken Base mit Aminoalkoholen der Formel II in Toluol bei gleichzeitiger Abtrennung von Methanol erhitzt, das Reaktionsgemisch mit Thionylchlorid behandelt und nach dem Entfernen der Hauptmenge des Toluols mit Alkoholen unter Abtrennung eines azeotropen Gemisches erhitzt wird.



R_1 = Alkyl od. subst. Alkyl



$R_3; R_4; R_5; R_6 = H$; Alkyl od. subst. Alkyl

$Z = O; S; NR_5$

$x; y = 0; 1; 2; \dots$

$m; n = 1; 2; 3; \dots$